

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

長江 千愛

専攻分野：小児科学

コース：

指導教授：山本 仁

主論文の題目：

A Cohort Study of the Usefulness of Primary Prophylaxis in Patients with Severe Haemophilia A

(重症血友病 A 患者に対する一次定期補充療法の有用性に関するコホート研究)

共著者：

Atsuki Yamashita, Tomoko Ashikaga, Mika Mori, Mieko Akita, Kaoru Kitsukawa, Satoshi Yamazaki, Kimie Yoshikawa, Hitoshi Yamamoto, Masashi Taki.

緒言

定期補充療法は重症血友病の出血を阻止すべく、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。一次定期補充療法は 2 歳以下および関節出血の発症前、あるいは年齢にかかわらず関節損傷発症以前に開始すると定義される。1990 年代、北欧では一次定期補充療法が重症血友病の標準的治療法と考えられるようになったが、我が国では一次定期補充療法を行っている施設は皆無であり、出血時に凝固因子製剤を補充するオンデマンド治療が主体であった。我々の施設は 1999 年より重症血友病に一次定期補充療法を導入し、現在でも重症血友病 A 24 名、重症血友病 B 5 名が継続している。本研究では、一次定期補充療法導入後 5 年以上が経過する重症血友病 A の 15 名を対象として、一次定期補充療法の治療効果、安全性および今後の課題について検討した。

## 方法・対象

対象は重症血友病 A 15 名で、一次定期補充療法の導入方法、全経過における関節あるいはその他の部位の年間出血回数 (annualized bleeding ratio; ABR)、出血のための入院回数、出血のために幼稚園や小学校を休まなければならなかった日数、生命に関わる出血やインヒビター出現の有無などを輸注記録票およびカルテの記載をもとに調査した。さらに半年に 1 回 Gilbert score を用いて関節機能の客観的な評価を行い、1-2 年毎に両肘・両膝・両足関節の単純レントゲンを撮影し、6 歳時に両膝・両足関節の MRI 撮影を行い、血友病性関節症の画像評価を行った。また、ABR、年齢、血液型と凝固因子活性のトラフ値との関係、満足度に関する患者家族へのアンケート調査についても検討し、一次定期補充療法の有用性と今後の課題について考察した。統計学的な有意差検定には t 検定を用い、相関の評価にはスピアマンの順位相関係数を用いた。P<0.05 をもって統計学的有意差ありと判定した。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 2982)。

## 結果

対象患者の年齢は 6.2-16.8 歳 (中央値 12.1 歳) であり、一次定期補充療法を開始した年齢は 0.8-2.4 歳 (中央値 1.3 歳) であった。家庭注射による末梢血管からの穿刺を基本とし、25~40 単位/kg/回の第 VIII 因子製剤を週 3 回あるいは隔日投与のレジメンを用いた。ただし、導入時には週に 1 回、その後注射手技を獲得できた時点で週 2 回とし、出血症状や活動度を考慮して週 3 回の定期補充療法に移行した。家庭注射の開始年齢は平均 1.8 歳、注射手技を習得するまでの注射練習回数は平均 10.5 回であった。自己注射の開始年齢は平均 9.5 歳であった。全症例において遺伝子組換え製剤が使用されていた。

週 3 回および隔日投与の定期補充療法を行った期間の関節出血の ABR は平均  $0.49 \pm 0.5$  であり、関節以外の ABR は平均  $1.54 \pm 1.69$  であった。2014 年 10 月の最終確認時点における両側の肘、膝、足関節の関節機能と単純レントゲン写真、および 6 歳の時点での両側の膝、足関節の MRI 所見は全患者において正常であり、血友病性関節症の所見を認めなかった。

低力価のインヒビターが 2 症例に認められたが、短期間の免疫寛容導入療法で速やかに消失した。生命にかかわる出血は 15 例中 2 例に認められたが、後遺症は認めなかった。出血のために幼稚園や学校を休んだ日数は年間で平均 1.6 日であった。入院管理を行ったのは 15 例中 6 例で、半数がスポーツに伴う外傷性出血であった。トラフ値と ABR には有意な相関関係は認められなかったが、トラフ値と年齢には正の相関関係が

認められた ( $P=0.01$ )。血液型O型の患者ではO型以外の患者に比較して有意にトラフ値が低い結果が得られた ( $P=0.04$ )。15例中11例が週に2回以上スポーツを行っており、制限なく運動部の活動を行っていた。アンケート調査の結果、低年齢から定期補充療法を行うことで出血に対する不安が軽減し、満足度は極めて高いとの回答が大多数を占めた。

### 考察

本研究における関節の ABR は 0.49、総出血の ABR は 2.0 であり、2007 年に報告された一次定期補充療法に関する前方視的多施設ランダム化オープンラベル試験である Joint Outcome Study のオンデマンド治療群の関節の ABR 4.89、総出血の ABR 17.69 に対し、いずれも年間出血回数を有意に低減することができた (ともに  $P<0.01$ )。全症例で関節機能は正常に保たれ、血友病性関節症を発症した症例はなかった。インヒビターの出現率は 13% で、一般に報告されている重症血友病のインヒビター出現率 30% に比較して少なかった。重症血友病 A 患者に安全に一次定期補充療法を導入し、アドヒアランスの良好な定期補充療法を継続することにより、出血の低減と血友病性関節症の発症を予防することが可能であった。また、患者の ADL を改善させ、患者や家族の QOL を向上させることもできた。

一次定期補充療法を導入した患者の約 9 割が小学校に入り運動部に所属していたが、一部の患者で高学年になり外傷性の出血を来すようになった。関節 MRI の再評価を行うとともに、患者個人の運動量や活動度により目標トラフ値を 1% より高く保つことや、部活動にあわせてピーク値を作る工夫など、年齢、活動度、ライフスタイル、薬物動態のデータを考慮して、個別に定期補充療法のレジメンを工夫する必要がある。